## WELTORGANISATION FUR GEISTIGES EIGENTUM

INTERNATIONALE ANMELDUNG VEROFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 6: C07D 493/04 // (C07D 493/04, 313:00, 303:00)

(11) Internationale Veröffentlichungsnummer:

WO 98/38192

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum:

3. September 1998 (03.09.98)

(21) Internationales Aktenzeichen:

PCT/EP98/01060

**A1** 

(22) Internationales Anmeldedatum: 25. Februar 1998 (25.02.98)

(30) Prioritätsdaten:

197 07 505.3

25. Februar i 997 (25.02.97)

DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): GESELLSCHAFT FUR BIOTECHNOLOGISCHE FORSCHUNG MBH (GBF) [DE/DE]; Mascheroder Weg 1, D-38124 Braunschweig (DE).

(72) Eründer; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): HÖFLE, Gerhard [DE/DE]; Mascheroder Weg 1, D-38124 Braunschweig (DE). SE-FKOW, Michael [DE/DE]; Am Neuen Palais 10, D-14469 Potsdam (DE).

(74) Anwalte: BOETERS. Hans, D. usw.; Boeters & Bauer, Bereiteranger 15, D-81541 München (DE).

(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, GW, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, I.R, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SL, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), curasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TMD, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR. GB. GR. IE, IT, LU, MC, NL, PT. SE). OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD,

#### Veröffentlicht

Mit Internationalem RecherchenherichL Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Anderungen eintressen.

(54) Title: EPOTHILONES WITH A MODIFIED SIDE CHAIN

(54) Bezeichnung: SEITENKETTENMODIFIZIERTE EPOTHILONE

(57) Abstract

Disclosed are epothilones with a modified side chain.

(57) Zusammenfassung

Die Ertindung betrifft seitenkettermodifizierte Epothilone.

### LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Konfongen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spagies	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FT	Finalized	LT	Litauen	SK	Slowakes
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Losconburg	SN	Sanagai
ΑÜ	Australien	GA	Gabus	LV	Lextland	SZ	Swasiland
AZ	Ascrbaidschan	GB	Vereinigtes Kömgresch	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgies	MD	Kepublik Moidau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghera.	MG	Madagaskar	ŢJ	Tadschikistan
BE	Ocigica	GN	Guinea	MK	Die chematige jugoslawische	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griecheniand		Republik Mazedonien	TR	Turbei
BG	Bulgarico	HU	Ungara	ML	Mali	π	Trinichal und Tobago
R.J	Benin	15.	Irland	MN	Vlongolm	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Itemai	MR	Mauretanien	ĽG	Uganda
BY	Belarus	15	Island	MW	Malawi	US	Vereinigte Statten von
CA	Kanada	IT	Italien	MX	Mexiko		Amerika
CT	Zentralafrikanische Republik	JP	Iagan	NE	Niger	UZ.	(/shekistan
CG	Kango	KE	Kenia	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CH	Schweiz	KG	K rgiana:sm	NO	Norwegen	YU	Jugoelawien
CI	Côta d'Ivoire	KP	Demokracische Volksrepublik	NZ	Nessasland	ZW.	7imbabwe
CM	Kamerun		Koma	PL	Polen		
CN	China	KR	Republik Korca	PT	Portugal		
CU	Kuba	·KZ	Kasachstan	RO	Rumânica		
. C7.	Techachische Republik	LC	St. Lucia	Rt:	Russiache Föderation		
DE	Destrohiand	u	Liechteastein	<b>SD</b>	Sudan		
DK	Dinemark	LK	Srt Lanks	SE	Schweden		
E.E.	Extand	LR	Liberia	5G	Singapur		

WO 98/38192 PCT/EP98/01060

#### Seitenkettenmodifizierte Epothilone

Epothilone A und B sind bekannt; vgl. beispielsweise DE 4 138 042 und PCT/EP 96/05 080.

Die Erfindung betrifft nun ein Verfahren zur Herstellung von in 16,17-Stellung modifizierten Epothilonen, bei dem man von 3,7-geschützten oder ungeschützten Epothilonen A oder B ausgeht und

- a) diese an der 16,17-Doppelbindung hydriert oder
- b) an der 16,17-Doppelbindung Halogen addiert oder
- c) an der 16,17-Doppelbindung epoxidiert und gegebenenfalls das erhaltene Epoxid zum 16-Alkohol reduziert.

Das erfindungsgemäße Verfahren kann dadurch gekennzeichnet sein, daß man bei

- Methode (a) mit Diimin oder Wasserstoff und einem heterogenen oder homogenen Metallkatalysator hydriert oder bei
- Methode (c) mit einer Persäure oder einem Dioxiran epoxidiert.

WO 98/38192 PCT/EP98/01060

Ferner kann dieses erfindungsgemäße Verfahren dadurch gekennzeichnet sein, daß man die Katada-Reaktion mit Acetanhydrid durchführt und die gewonnenen 21-Acetoxyepothilone gegebenenfalls in an sich bekannter Weise zu 21-Hydroxy-epothilonen A oder B spaltet (Epothilone E bzw. F).

Ferner kann dieses erfindungsgemäße Verfahren dadurch gekennzeichnet sein, daß man die fakultative Spaltung hydrolytisch oder enzymatisch durchführt.

Ferner betrifft die Erfindung ein Verfahren zur Herstellung von in C19-Stellung modifizierten Epothilonen, bei dem man 3,7-geschützte oder ungeschützte Epothilone A oder B in C19-Stellung metalliert und in an sich bekannter Weise mit elektrophilen Reagenzien als in C19-Stellung modifizierte alkyl-, aryl-, heteroaryl-, halogen-, sauerstoff- oder schwefelsubstituierte Epothilone abfängt.

Dieses erfindungsgemäße Verfahren kann dadurch gekennzeichnet sein, daß man mit Butyllithium metalliert.

Ferner betrifft die Erfindung ein Verfahren zur Herstellung von in C27-Stellung modifizierten Epothilonen, bei dem man die Allylgruppierung (C17, C16 und C27) in an sich bekannter Weise an der C27-Methylgruppe durch ein Heteroatom substituiert.

Dieses erfindungsgemäße Verfahren kann dadurch gekennzeichnet sein, daß man die C27-Methylgruppe mit einem Bromatom substituiert, insbesondere mit Hilfe von N-Bromsuccinimid, und das erhaltene Bromid gegebenenfalls in eine C27-Hydroxy-Verbindung überführt.

Schließlich betrifft die Erfindung nach dem erfindungsgemäßen Verfahren hergestellte Verbindungen.

Ferner betriftt die Erfindung ein Verfahren zur Herstellung von 2,3-ungesättigten Epothilon-N-oxiden, bei dem man entweder

- (i) 3,7-geschützte Epothilone A oder B in an sich bekannter Weise in ein N-Oxid überführt und basisch den 3-Substituenten zur 2,3-Doppelbindung eliminiert oder
- (ii) 7-geschützte oder 7-ungeschützte Epothilone A oder B, die in 2,3-Stellung eine Doppelbindung aufweisen, auf an sich bekannte Weise in ein N-Oxid überführt und

gegebenenfalls das erhaltene N-Oxid einer O-Alkylierung unterwirft und ein O-Alkylierungsprodukt gewinnt.

Ferner betrifft die Erfindung ein Verfahren zur Herstellung von Epothilon-N-oxiden, bei dem man 3,7-geschützte oder ungeschützte Epothilone A oder B in an sich bekannter Weise in ein N-Oxid überführt und das erhaltene N-Oxid gegebenenfalls einer O-Alkylierung unterwirft und ein O-Alkylierungsprodukt gewinnt.

Dieses erfindungsgemäße Verfahren kann dadurch gekennzeichnet sein, daß man die N-Oxidierung mit Persäure oder einem Dioxiran durchführt und für die fakultative O-Alkylierung elektrophile Alkyl-, Aryl- oder Heteroaryl-Reagenzien verwendet, insbesondere Methyliodid oder Trimethyloxoniumtetrafluorborat.

Ferner kann dieses erfindungsgemäße Verfahren dadurch gekennzeichnet sein, daß man ein erhaltenes N-Oxid einer Katada-Reaktion unterwirft, insbesondere gemäß Houben-Weyl, Band E7b, Seite 646.

Ferner kann dieses erfindungsgemäße Verfahren dadurch gekennzeichnet sein, daß man die Katada-Reaktion mit einem aktivierten Carbonsäurederivat durchführt, insbesonder Carbonsäureanhydrid oder Carbonsäurechlorid.

#### Versuch 1: Diep xyep thilon A. (12)

Eine Lösung von Epothilon A (5 mg, 10 μmol) in Aceton (1 ml) wurde bei 0 °C mit Dimethyldioxiran (0.4 ml, 28 μmol, 0.07 M in Aceton) versetzt. Die Lösung wurde über einige Stunden auf
Raumtemperatur gebracht und 20 h bei dieser Temperatur gerührt. Da nach DC noch Edukt
vorhanden war, wurde weiteres Dimethyldioxiran (0.25 ml, 17 μmol) zugegeben und das
Reaktionsgemisch erneut 20 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde entfernt und
der Rückstand mittels PSC (0.25 x 200 x 200 mm, 10% MeOH:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) gereinigt. Es wurden
isoliert:

1. 1.4 mg (27%) Diepoxyepothilon A (3:2 Epimerengemisch an C16-C17). R<sub>2</sub>: 0.63 (10% MeOH:CI1<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); R<sub>3</sub>: 6.79 (Isomer 1) und 7.39 (Isomer 2) min (RP 18, 250 x 4 mm, MeOH:H<sub>2</sub>O 65:35, 1 ml/min); MS: (m/z) = 510 (M'); <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ausgewählte Signale, Isomer 1):  $\delta$  = 6.96 (s, 1H, H-19), 5.48 (dd, J = 12.2 und 2.5 Hz, 1H, H-15), 4.37 (dbr, J = 10.7 Hz, 1H, H-3), 4.10 (s, 1H, H-17), 3.67 (dd, J = 5.6 und 2.5 Hz, 1H, H-7), 3.14 (qd, J = 6.6 und 2.5 Hz, 1H, H-6), 3.00 (ddd, J = 9.7, 3.6 und 2.5 Hz, 1H, H-13), 2.88 (dt, J = 8.6 und 3.6 Hz, 1H, H-12), 2.71 (s, 3H, H-21), 2.53 (dd, J = 13.7 und 11.7 Hz, 1H, H-2a), 1.41 (s, 3H, H-22), 1.27 (s, 3H, H-26), 1.17 (d, J = 6.6 Hz, 3H, H-24), 1.08 (s, 3H, H-23), 0.97 (d, J = 7.1 Hz, 3H, H-25); (Isomer 2)  $\delta$  = 6.98 (s, 1H, H-19), 5.11 (dd, J = 11.7 und 2.5 Hz, 1H, H-15), 4.27 (dbr, J = 10.7 Hz, 1H, H-3), 4.14 (s, 1H, H-17), 3.06 (qd, J = 6.6 und 2.9 Hz, 1H, H-6), 2.96 (ddd, J = 9.7, 3.6 und 2.5 Hz, 1H, H-13), 2.31 (dt, J = 14.7 und 2.0 Hz, 1H, H-14a), 1.36 (s, 3H, H-22), 1.15 (d, J = 6.6 Hz, 3H, H-24), 1.14 (s, 3H, H-26), 1.07 (s, 3H, H-23).

2. 0.8 mg (16%) Epothilon A N-Oxid. R<sub>f</sub>: 0.44 (10% MeOH:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); R<sub>f</sub>: 4.25 min (RP 18, 250 x 4 mm, MeOH:H<sub>2</sub>O 65:35, 1 ml/min); MS: (m/z) = 510 (M<sup>2</sup>); H-NMR: siehe Methode 1

#### Versuch 2: Dihydroepothilon A. (1c)

Zu einer Lösung von Epothilon A (11 mg, 22 μmol) in Ethanol (2 ml) wurde Palladium auf Aktivkohle (5 mg, 10%) gegeben und die schwarze Suspension 24 h bei Raumtemperatur einer H<sub>2</sub>-Amosphäre ausgesetzt. Da die Umsetzung nach DC noch nicht vollständig war, wurde eine weitere Portion Pd/C zugesetzt und das Reaktionsgemisch weitere 20 h unter einer H<sub>2</sub>-Atmosphäre gerührt. Die Trennung der Produkte erfolgte mittels PSC (1 x 200 x 200 mm, 10% MeOH:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). Es wurden isoliert:

1. 0.5 mg (5%) Dihydroepothilon A. R<sub>f</sub>: 0.60 (10% MeOH:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); R<sub>f</sub>: 10.80 min (RP 18, 250 x 4 mm, MeOH:H<sub>2</sub>O 65:35, 1 ml/min); MS: (m/z) = 496 (M\*), 478, 408, 308; <sup>1</sup>H-NMR (400

MHz, CDCl<sub>3</sub>, ausgewählte Signale):  $\delta = 7.05$  (d, J = 6.6 Hz, 1H, OH), 6.77 (s, 1H, H-19), 5.23 (dd, J = 12.4 und 2.3 Hz, 1H, H-15), 4.42 (ddd. J = 11.7, 6.6 und 3.0 Hz, 1H, H-3), 3.70 (ddd. J = 5, 3 und 2 Hz, 1H, H-7), 3.12 (qd, J = 6.6 und 3.0 Hz, 1H, H-6), 3.07 (d, J = 12.7 Hz, 1H, H-17a), 2.96 (ddd, J = 9.7, 3.6 und 2.0 Hz, 1H, H-13), 2.91 (ddd, J = 9.7, 3.6 und 2.6 Hz, 1H, H-12), 2.68 (s, 3H, H-21), 2.51 (dd, J = 13.7 und 11.7 Hz, 1H, H-2a), 2.24 (d, J = 12.7 Hz, 1H, H-17b), 2.19 (m, 1H, H-16), 2.13 (dd, J = 13.7 und 3.0 Hz, 1H, H-2b), 1.35 (s, 3H, H-22), 1.15 (d, J = 6.6 Hz, 3H, H-24), 1.09 (s, 3H, H-23), 0.99 (d, J = 7.1 Hz, 3H, H-25), 0.93 (d, J = 6.6 Hz, 3H, H-26).

2. 8 mg (72%) 15-Deoxy-dihydroepothilonsaure. R/: 0.10 (10% MeOH:CH2Cl2).

#### Versuch 3: 16-Hydroxycpothilon A. (1b)

Zu einer Lösung von Diepoxyepothilon A (7 mg, 14 μmol), 1:1 Epimerengemisch an C-16) in Ethanol (2 ml) wurde Palladium auf Aktivkohle (10 mg, 10%) gegeben und die schwarze Suspension 24 h bei Raumtemperatur einer H<sub>2</sub>-Amosphäre ausgesetzt. Da die Umsetzung nach DC noch nicht vollständig war, wurde eine weitere Portion Pd/C zugesetzt und das Reaktionsgemisch weitere 80 h unter einer H<sub>2</sub>-Atmosphäre gerührt. Die Trennung der Produkte erfolgte mittels PSC (1 x 200 x 200 mm, 10% MeOH:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). Es wurden isoliert:

1. 3 mg (43%) 16-Hydroxyepothilon A (Isomer 1). R<sub>f</sub>: 0.38 (10% MeOH:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); R<sub>f</sub>: 6.65 min (RP 18, 250 x 4 mm, MeOH:H<sub>2</sub>O 65:35, 1 ml/min); <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ausgewählte Signale):  $\delta = 6.85$  (s, 1H, H-19), 5.02 (dd, J = 11.7 und 2.0 Hz, 1H, H-15), 4.38 (dbr, J = 11.2 Hz, 1H, H-3), 3.67 (dd, J = 4 und 3 Hz, 1H, H-7), 3.14 (qd, J = 6.8 und 3.0 Hz, 1H, H-6), 2.95 (d, J = 15.3 Hz, 1H, H-17a), 2.89 (d, J = 15.3 Hz, 1H, H-17b), 2.89 (ddd, J = 10.2, 3.6 und 2.0 Hz, 1H, H-13), 2.81 (ddd, J = 9.7, 3.6 und 2.5 Hz, 1H, H-12), 2.70 (s, 3H, H-21), 2.53 (dd, J = 15.8 und 11.7 Hz, 1H, H-2a), 2.14 (dd, J = 15.8 und 2.0 Hz, 1H, H-2b), 2.08 (dt, J = 14.3 und 2.0 Hz, 1H, H-14a), 1.39 (s, 3H, H-22), 1.25 (s, 3H, H-26), 1.19 (d, J = 6.6 Hz, 3H, H-24), 1.05 (s, 3H, H-23), 0.99 (d, J = 7.1 Hz, 3H, H-25).

2. 3 mg (43%) 16-Hydroxyepothilon A (Isomer 2). R<sub>f</sub>: 0.31 (10% MeOH:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); R<sub>f</sub>: 6.10 min (RP 18, 250 x 4 mm, MeOH:H<sub>2</sub>O 65:35, 1 ml/min); <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ausgewählte Signale):  $\delta = 6.85$  (s, 1H, H-19), 5.21 (dd, J = 11.3 und 1.9 Hz, 1H, H-15), 4.42 (dbr, J = 10.5 Hz, 1H, H-3), 3.71 (sbr, 1H, H-7), 3.21 (d, J = 14.3 Hz, 1H, H-17a), 3.13 (qd, J = 6.8 und 3.0 Hz, 1H, II-6), 3.09 (dt, J = 9.8 und 3.4 Hz, 1H, H-13), 2.87 (dt, J = 9.4 und 3.0 Hz, 1H, H-12), 2.73 (d, J = 14.3 Hz, 1H, H-17b), 2.68 (s, 3H, H-21), 2.63 (dd, J = 16.6 und 11.7 Hz, 1H, H-2a).

2.27 (dt, J = 14.7 und 2.3 Hz, 1H, H-14a), 2.24 (dd, J = 16.6 und 2.6 Hz, 1H, H-2b), 1.39 (s, 3H, H-22), 1.22 (s, 3H, H-26), 1.19 (d, J = 6.8 Hz, 3H, H-24), 1.05 (s, 3H, H-23), 0.99 (d, J = 7.2 Hz, 3H, H-25).

Epothilon A-N-oxid (2a): Zu 100 mg Epothilon A in 1 ml Dichlormethan werden 100 mg 70%ige m-Chlorperbenzoesäure in 0.5 ml Dichlormethan gegeben. Nach 6-stündigem Rühren bei Raumtemperatur wird mit Dichlormethan verdünnt und nacheinander mit Natruiumsulfitlösung zur Zerstörung von überschüssiger Persäure und Natriumbicarbonatlösung ausgeschüttelt. Das Lösungsmittel wird i. Vak abgedampft, der Rückstand durch präparative HPLC an einer Nucleosil RP-18 Säule (250 x 20 mm. Laufmittel Methanol/Wasser 60:40) aufgetrennt. Ausbeute 60 mg farbloses Öl.

R<sub>f</sub>-0.60 (Kieselgel DC Alufolie, Laufmittel Dichlormethan/Methanol):1);

ESI-MS (neg. lonen) m/2 510;

UV (Methanol); lamda max. 240nm;

<sup>13</sup>C-NMR (CDCL<sub>1</sub>): C-170,5, C-2 39,9, C-3 70,8, C-4 55.1, C-5 221.4, C-6 40.9, C-7 72.9, C-8 37.6, C-9 31.8, C-10 22.8, C-11 28.0, C-12 58.0, C-13 55.8, C-14 32.2, C-15 75.5, C-16 144,5, C-17 111.4, C-18 143.4, C-19 110.3, C-20 145.6, C-21 13.5, C-22 15.4, C-23 23.3, C-24 12.0, C-25 16.5, C-27 18.2 ppm;

21-Acetoxyepothilon A (= 21-Acetylepothilon E) (3a): Zu 50 mg Epothilon A-N-oxid (2a) in 0.5 ml Dichlormethan werden 0.05 ml 2,6-Di-tert.-butylpyridin und 0.1 ml Acetanhydrid gegeben. Nach 15 Minuten Erwärmen auf 75°C werden im Vakuum Lösungsmittel und Reagenzien abgedampst, der Rückstand durch präparative HPLC an Nucleosil RP-18 (250 x 20 mm, Lausmittel Methanol / Wasser 60: 40) ausgetrennt. Ausbeute 30 mg farbloses Öl.

R<sub>f</sub>-0.50 (Kieseigel DC Alufolie, Laufmittel Dichlormethan/Methanol 95:5);

ESI-MS (neg. Ionen): m/z 552;

UV (Methanol) lamda max. 210, 250 nm;

H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, gegenuber 2a veränderte Signale): 15-H 5.45 dd, 17-H 6.60 s, 19-H 7.15 s, 21-H<sub>2</sub> 5.35 s, CH<sub>3</sub>CO 2.15 s ppm.

Ep thilon E (3b): Zu 10 mg 21-Acetoxyepothilon A (3a) in 0.5 ml Methanol gibt man 1 Tropfen konz. Ammoniaklösung, erwarmt 1 Stunde auf 40°C und dampft i. Vak. zur Trockene ein. Der Rückstand wird durch praparative DC aufgetrennt. Ausbeute 6mg, identisch mit einer authentischen Probe Epothilon E.

#### Versuch 4: 19-Methylepothilon A. (4b)

Eine Lösung von Epothilon A (15 mg, 30 μmol) in THF (1 ml) wurde bei -90 °C mit n-Butyllithium (100 µl, 160 µmol, 1.6 M in Hexan) versetzt. Die Losung färbte sich sofort goldorange. Nach 15 min Rühren bei -90 °C wurde die Reaktionslösung mit Methyliodid (100 µl, 1.6 mmol) versetzt. Die resultierende schwach grünlichgelbe Lösung wurde auf -30 °C erwärmt und mit pH = 7.0 Puffer (2 ml) gequenscht. Mit 0.1 N Salzsäure wurde die Emulsion auf pH 6 gebracht. Nach Sättigung mit festem NaCl wurde die wäßrige Phase mit  $CH_2Cl_2$  (2 x 5 ml) und Ethylacetat (5 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über MgSO4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotavap entfernt. Die Reinigung erfolgte über PSC (1 x 200 x 200 mm, 10% MeOH:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) und HPLC (RP 18, 250 x 16 mm, MeOH:H<sub>2</sub>O 65:35). Es wurden isoliert: 1. 2.5 mg (17%) 19-Methylepothilon A. R.: 0.50 (10% MeOH:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); R.: 11.70 min (RP 18, 250  $\times$  4 mm, MeOH:H<sub>2</sub>O 65:35, 1 ml/min), MS: (m/z) = 508 (M<sup>2</sup>), 420, 320; <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ausgewählte Signale):  $\delta = 6.41$  (s, 1H, H-17), 5.46 (dd, J = 9.0 and 2.3 Hz, 1H, H-15), 4.15 (dd, J = 10.5 und 3.0 Hz, 1H, H-3), 3.77 (dd, J = 8 und 4 Hz, 1H, H-7), 3.20 (qd, J = 6.8und 4.5 Hz, 1H, H-6), 3.04 (dt, J = 7.5 und 3.8 Hz, 1H, H-13), 2.91 (dt, J = 7.5 und 3.8 Hz, 1H, H-12), 2.61 (s, 3H, H-21), 2.51 (dd, J = 14.4 und 10.5 Hz, 1H, H-2a), 2.38 (dd, J = 14.4 und 3.0 Hz, 1H, H-2b), 2.32 (s, 3H, H-27), 2.15 (ddd, J = 15.1, 3.8 und 3.0 Hz, 1H, H-14a), 2.01 (d, J= 1.5 Hz, 3H, H-26), 1.91 (dt, J = 15.1 und 8.8 Hz, 1H, H-14b), 1.34 (s, 3H, H-22), 1.16 (d, J= 6.8 Hz, 3H, H-24), 1.10 (s, 3H, H-23), 1.00 (d, J = 6.8 Hz, 3H, H-25). 2. ca. 50% Epothilon A

#### Versuch 5: 19-Bromepothilon A. (4a)

Eine Lösung von Epothilon A (25 mg, 50 μmol) in THF (2.5 ml) wurde bei -90 °C mit n-Butyllithium (160 μl, 225 μmol, 1.6 M in Hexan) versetzt. Die Lösung färbte sich sofort

goldorange. Nach 15 min Rühren bei -90 °C wurde N-Bromsuccinimid (27 mg, 150 µmol), gelöst in THF (0.5 ml), hinzugegeben. Die Lösung entfärbte sich langsam. Die nun schwch bräunliche Reaktionsmischung wurde auf -30 °C erwärmt und mit 0.1 N Salzsäure (1 ml) auf pH 6.5 gebracht. Nach Sättigung mit festem NaCl wurde die wäßrige Phase mit CH2Cl2 (2 x 5 ml) und Ethylacetat (5 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über MgSO4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotavap entfernt. Die Reinigung erfolgte über PSC (1 x 200 x 200 mm, 10% MeOH:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) und HPLC (RP 18, 250 x 16 mm, MeOH:H<sub>2</sub>O 65:35). Es wurden isoliert: 1. 2.6 mg (9%) 19-Bromepothilon A. R.: 0.53 (10% MeOH:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); R.: 20.78 min (RP 18, 250 x 4 mm, MeOH:H₂O 65:35, 1 ml/min); MS: (m/z) = 574 und 572 (M<sup>2</sup>), 556, 554, 468, 466, 386, 384, 341; <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ausgewählte Signale): δ = 6.43 (s, 1H, H-17), 5.46 (dd, J = 8.7 und 2.3 Hz, 1H, H-15), 4 13 (ddd, J = 9.4, 6.0 und 3.8 Hz, 1H, H-3), 3.80 (dd, J = 8 und 4 Hz, 1H, H-7), 3.38 (d, J = 6.0 Hz, 1H, OH), 3.22 (qd, J = 6.8 und 5.3 Hz, 1H, H-6), 3.05 (dt, J = 8.3 und 4.1 Hz, 1H, H-13), 2.91 (dt, J = 7.5 und 3.7 Hz, 1H, H-12), 2.66 (s, 3H, H-21), 2.55 (dd, J = 14.7 und 9.4 Hz, 1H, H-2a), 2.47 (dd, J = 14.7 und 3.8 Hz, 1H, H-2b), 2.16 (d, J = 1.1)Hz, 3H, H-26), 2.14 (dt, J = 14.7 und 3.8 Hz, 1H, H-14a), 1.90 (dt, J = 15 und 8.3 Hz, 1H, H-14b), 1.34 (s, 3H, H-22), 1.17 (d, J = 6.8 Hz, 3H, H-24), 1.11 (s, 3H, H-23), 1.01 (d, J = 6.8 Hz, 3H, H-25).

2. ca. 60% Epothilon A.

# Synth s beispiele 1a bis 5a

2a 
$$R^1, R^2 = H, Z = O^-$$
,  $R = H$   
b  $R^1, R^2 = H, Z = OCH_3$   $BF_4^-$ ,  $R = H$ 

3a 
$$R^1, R^2 - H, R^3 - Acetyl, R = H$$
  
b  $R^1, R^2, R^3 - H$ 

4a 
$$R^{1}, R^{2} = H, V = Br, R = H$$
  
b  $V = CH_{3}, R^{1}, R^{2} H$ ,  $R = H$ 

58 
$$R^1, R^2 = H, W = OH, R = H$$

#### Patentansprüche

- 1. Verfahren zur Herstellung von in 16,17-Stellung modifizierten Epothilonen, bei dem man von 3,7-geschützten oder ungeschützten Epothilonen A oder B ausgent und a) diese an der 16,17-Doppelbindung hydriert oder b) an der 16,17-Doppelbindung Halogen addiert oder c) an der 16,17-Doppelbindung epoxidiert und gegebenenfalls das erhaltene Epoxid zum 16-Alkohol reduziert.
- Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man bei
  - Methode (a) mit Diimin oder Wasserstoff und einem heterogenen oder homogenen Metallkatalysator hydriert oder bei
  - Methode (c) mit einer Persaure oder einem Dioxiran epoxidiert.

WO 98/38192 PCT/EP98/01060

- Verfahren zur Herstellung von 2,3-ungesättigten Epothilon-N-oxiden, bei dem man entweder
- (1) 3,7-geschützte Epothilone A oder B in an sich bekannter Weise in ein N-Oxid überführt und basisch den 3-Substituenten zur 2,3-Doppelbindung eliminiert oder
- (ii) 7-geschützte oder 7-ungeschützte Epothilone A oder B, die in 2,3-Stelung eine Doppelbindung aufweisen, auf an sich bekannte Weise in ein N-Oxid überführt und

gegebenenfalls das erhaltene N-Oxid auf an sich bekannter Weise einer O-Alkylierung unterwirft und ein O-Alkylierungsprodukt gewinnt.

- 4. Verfahren zur Herstellung von Epothilon-N-oxiden, bei dem man 3,7-geschützte oder ungeschützte Epothilone A oder B in an sich bekannter Weise in ein N-Oxid überführt und das erhaltene N-Oxid gegebenenfalls einer O-Alkylierung unterwirft und ein O-Alkylierungsprodukt gewinnt.
- 5. Verfahren nach Anspruch 3 oder 4, dadurch gekennzeichnet, daß man die N-Oxidierung mit Persäure oder einem Dioxiran durchführt und für die fakultative O-Alkylierung elektrophile Alkyl-, Aryl- oder Heteroaryl-Reagenzien verwendet, insbesondere Methyliodid oder Trimethyloxoniumtetrafluorborat.
- 6. Verfahren nach Anspruch 3 oder 4, dadurch gekennzeichnet, daß man ein erhaltenes N-Oxid einer Katada-Reaktion unterwirft, insbesondere gemäß Houpen-Weyl, Band E7b, Seite 646.
- 7. Verfahren nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß man die Katada-Reaktion mit einem aktivierten Carbonsäurederivat durchführt, insbesondere Carbonsäureanhydrid oder Carbonsäurechlorid.

- 8. Verfahren nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß man die Katada-Reaktion mit Acetanhydrid durchführt und die gewonnenen 21-Acetoxyepothilone gegebenenfalls in an sich bekannter Weise zu 21-Hydroxy-epothilonen A oder B spaltet (Epothilone E bzw. F).
- 9. Verfahren nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß man die fakultative Spaltung hydrolytisch oder enzymatisch durchführt.
- 10. Verfahren zur Herstellung von in C19-Stellung modifizierten Epothilonen, bei dem man 3,7-geschützte oder ungeschützte Epothilone Λ oder B in C19-Stellung metalliert und in an sich bekannter Weise mit elektrophilen Reagenzien als in C19-Stellung modifizierte alkyl-, aryl-, heteroaryl-, halogen-, sauerstoff- oder schwefelsubstituierte Epothilone abfängt.
- 11. Verfahren nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß man mit Butyllithium metalliert.
- 12. Verfahren zur Herstellung von in C27-Stellung modifizierten Epothilonen, bei dem man die Allylgruppierung (C17, C16 und C27) in an sich bekannter Weise an der C27-Methylgruppe durch ein Heteroatom substituiert.
- 13. Verfahren nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß man die C27-Methylgruppe mit einem Bromatom substituiert, insbesondere mit Hilfe von N-Bromsuccinimid, und das erhaltene Bromid gegebenenfalls in eine C27-Hydroxy-Verbindung überführt.

14 -

14. Verbindungen, erhältlich nach einem Verfahren gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/EP 98/01060

4 01 4001		101721 307	01000
IPC 6	FICATION OF SUBJECT MATTER C07D493/04,313:	00.303:00)	
According to	o International Patent Classification (FPC) or to both national class		
	SEARCHED	sincation and IPC	
Minshum do	currentation searched (classification system followed by discale	cation sympolis)	
IPC 6	C07D		
Occumentati	ion coarched other than minimum documentation to the exters th	net such documents are included in the fields sear	cned
Clamana		·	
electronic di	ata base consulted during the international search (name of dat	& base and, where practical, search terms used)	
C. DOCUME	ENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category .	C tabon of document, with indication, where appropriate, of the	relevant passages	Relevant to claim No.
1			
Α	WO 93 10121 A (GBF) 27 May 199	3	1
	see claim 1		
	& DE 41 38 042 A (GBF) 27 May cited in the application	1993	
P,A	K.C. NICOLAOU ET AL.: "Design	ed	1
	epothilones: combinatorial syn	thesis,	•
İ	tubulin assembly properties, a	nd cytotoxic	
	action against taxol-resistant ANGEWANDTE CHEMIE. INTERNATION	tumr cells"	
-	vol. 36, no. 19, 1997, WEINHEI	M DE.	,
	pages 2097-2103, XP002070869		
	see table 1		
			•
	•		
		·	
<u> </u>	ner documents are listed in the continuation of box C.	Patent family members are ested if	n annest.
-	teganes of cited documents :	T fater document published after the even	
"A" docume	int defining the general state of the art which is not ered to be of particular relevance	or priority date and not in conflict with a cited to understand the principle or the invention	
eanier d	locument but published on or after the international ste	"X" document of particular relevance; the di carnot be considered novel or cannot	
"L" documen	nt which may strow doubts on phonity claim; s) or is sited to establish the publication date of another	involve an inversive slep when the dos	current is Laken alone
- citation	or other special reason (as specified)	"Y" document of particular relevance; the of carnot be considered to involve an inv	MULTING EAD WILDLE BLADING
CITIES II		document is complined with one or mo ments, such combination being obviou	re to a person sidled
P document	of profity cale daimed the promotional filling date but the profity cale daimed	in the art. "&" document member of the same detent	temby ·
Date of the a	actual completion of theinternational search	Oate of maring of the international seal	ron recent
8	July 1998	29/07/1998	
Name and m	nating address of the ISA	Authorized officer	
	European Patent Office, P. B. 5818 Patentiaan 2 NL • 2280 MV Rijswijk	!	
	Tel. (+31-70) 340-2040, Tr. 31 651 epo m. Fax: (+31-70) 340-2016	Alfaro Faus, I	
		T.	

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

information on patent family manuscra

PCT/EP 98/01060

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(\$)	Publication date
WO 9310121 A	27-05-1993	DE 4138042 A AU 2943792 A	27-05-1993 15-06-1993

From PCT/ISA/210 (passed family armos) LALLY 1982)

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internent := Aktenzeienen
PCT/EP 98/01060

A. KLASSIFI IPK 6	ZERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES CO7D493/04 //(CO7D493/04.313:00	303:00)	
Nach der inte	rnationalen Patentidassarikation (IPK) oder nach der nationalen Klasi	litikation und der IPK	
S. RECHERO	CHIERTE GEBIETE		
	TOTO  Stor nort Rum Mindestinutatifi genomena Veratfeinbarungen, surest dese unter de rechercherten Gebest faten  Ternannstein Recharge tonsultante elementaria Datangent (Marine der Datangent und ext. verwendste Suchbergnite)  ENTLICH ANGESEHBRE UNTERLAGEN  Robert Angeleinbarung der Verantentorung sowiell erfordend unter Angebe der in Betracht kommenden Tale  Bed. Ansphruch Nr.  WO 93 10121 A (GBF) 27. Mai 1993  si eine Ansphruch 1  4 DE 41 38 042 A (GBF) 27. Mai 1993  in der Anmeldung erwähnt  K.C. NICOLAGU ET AL.: "Destigned epothtilones: coabinatorial synthesis, tubul in assembly properties, and cytotoxic action against taxol-resistant tuter cells" ANGEWANDE CHEMIE INTERNATIONAL EDITION.  Bd. 36. Nr. 19, 1997, WEINHEIM  Be. Seiten 2097-2103, XP002070869  si eine Tabelle 1  **Seiten 2097-2103, XP002070869  si eine Tabelle 1  **Seiten 2007-2103, Anderson ervereinbalt er- tal besend, oder durch des des veröffenderungs der seine des veröffenderungs des seinen erversons der erverberungs des seinen erverberungs der seiner erverberungs der veröffenderungs der seiner erverberungs der veröffenderungs der seiner erverberungs der veröffenderung der besanderungs der Seinerungs der veröffenderung der Seinerungs der veröffenderungs der seiner erverberungs der veröffenderungs der Seinerungs der Seinerungs der veröffenderung der Seinerungs der veröffenderungs der Seinerungs der veröffenderungs der Seinerungs der		
Recherchierte			
Während der	internanditalen Recherche konsullierte elektronische Dalenbank (No	ame der Catenbank und evtl. verwendete S	Suchbegrate)
C. ALS WES	ENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie -	Bezaichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe	der in Betracht kommenden Teile	Sett. Anspruch Nr.
A			1
	& DE 41 38 042 A (GBF) 27.Mai 199	3	
P,A	epothilones: combinatorial synthe tubulin assembly properties, and action against taxol-resistant to ANGEWANDTE CHEMIE. INTERNATIONAL Bd. 36, Nr. 19, 1997, WEINHEIM	cytotoxic umr cells" EDITION.,	1
		••••••••••••••••••••••••••••••••••••••	
.			
1			
	re Veroffentlichungen und der Fortsetzung von Feld C zu	X Siehe Anneng Patentlamilie	<u> </u>
"A" Verdien aber na ber	Kategenen von angegebenen Veräffentlichungen nichung, die den allgemeinen Stand der Technik deliniert, cht eis bissonders bedeutsam anzusehen ist Johument, das jedoch erst am oder nach dem Internationalen ledatum veröffentlicht worden ist stichung, die geeignet ist, einen Prioritätsamsonich zwefelhaß er- in zu klassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer n im Rechertmenbencht genennten Veröffentlichungsdatum einer ist die aus einem anderen bissonderen Grund angegeben ist (wie	oder dem Prioritalischen verörertich Armeidung nicht tofidiert, sondern in Erfindung zugrundelegenden Prinzip Theore angegeben ist "X" Veröffentlichung von besonderer Bedkann allein auf grund dieser Veröffentlichung von besonderer Bedkann richt als auf einfindericher Tätt werden, wenn die Veröffentlichung in Veröffentlichung in Veröffentlichung für einen Fachmar "a" Veröffentlichung, die Mitglied denselb	nt worsen as und mit der ur zum Verständne des der e oder der ihr zugrundebeganden sutung des bearsenuchte Erfindung jezung nicht als neu oder auf rechtet werden sutung; die bearsenuchtet Effindung biset berunend betrachtet it einer oder menneren anderen in Verbindung gebracht wird und in nenesegend nit aus Palandambe ist.
	. Juli 1 1998		lecherchendenichts
Name und P	colanachrift der Internationalen Recheronenbenorde Européisches Patentamit, P.B. 5818 Patentaan 2 NL + 2280 HV Ritswitt Tel. (+31-70) 340-2040, Tz. 31 651 epo nl. Fatt (+31-70) 340-2016	Bovelmächtigter Bodienstater Alfaro Faus, I	

2

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu versiffentlichungen, die zur seiben Patentlamitie genoren '				PCT/EP 98/01060			
Im Recharchempericht	Datum der Veröffentlichung			Oatum der			
WO 9310121 A	27-05-1993	DE 41	38042 A 43792 A	27-05-1993 15-06-1993	<u></u>		
	# <b></b>	*****	.400-00-0-0-0-0-0-0-0-0-0-0-0-0-0-0-0-0-				
·							
•				• • • • • • • • • • • • • • • • • • •			
· .			·				
·		·		•			
		•	•				
					•		
•	•						
·							
			·				

Chemical Fragment Codes (M3): \*01\* A382 A542 A674 A675 A960 A970 C710 M411 M730 M903 Q110 Q120 Q130 Q140 Q254 Q261 Q421 \*02\* F012 F130 J5 J521 L9 L942 M280 M320 M413 M510 M521 M530 M540 M720 M903 M904 N104 N111 N441 N480 N512 N513 N520 N521 Q110 Q120 Q130 Q140 Q254 Q261 Q262 9849-DZI01-K 9849-DZI01-P 00561 Polymer Indexing (PS): <01> \*001\* 018; G0033-R G0022 D01 D02 D51 D53 G0044-R G0033 D12 D10; H0000; H0011-R; P1150 \*002\* 018; P0839-R F41 D01 D63 \*003\* 018; P0635-R F70 D01 \*004\* 018; P0862 P0839 F41 F44 D01 D63 \*005\* 018; P1592-R F77 D01 \*006\* 018: H0317 \*007\* 018: H0124-R \*008\* 018; ND01; Q9999 Q8037 Q7987; Q9999 Q6973 Q6939 Ring Index Numbers: ; 00561; 00561 Generic Compound Numbers: 9849-DZI01-K; 9849-DZI01-P 9/19/4 DIALOG(R)File 351:DERWENT WPI (c)1999 Derwent info Ltd. All rts. reserv. 012064218 WPI Acc No: 98-481129/199841 XRAM Acc No: C98-145634 Production of modified epothilone compounds - e.g. from epothilone A or B by hydrogenation, halogenation, epoxidation, N-oxidation, metallation and electrophilic substitution Patent Assignee: GES BIOTECHNOLOGISCHE FORSCHUNG MBH (GBFB ) Inventor: HOEFLE G: SEFKOW M Number of Countries: 082 Number of Patents: 002 Patent Family: Patent No Kind Date Applicat No Kind Date Week WO 9838192 A1 19980903 WO 98EP1060 A 19980225 C07D-493/04 199841 B ZA 9801575 A 19981125 ZA 9<u>81575</u> Α 19980225 C07D-000/00 199901 Priority Applications (No Type Date): DE 1007505 A 19970225 Patent Details: Patent Kind Lan Pg Filing Notes Application Patent WO 9838192 A1 G 20 Designated States (National): AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BY CA CH CN CU CZ DE DK EE ES FI GB GE GH GM GW HU ID IL IS JP KE KG KP KR KZ LC LK LR LS LT LU LV MD MG MK MN MW MX NO NZ PL PT RO RU SD SE SG SI SK SL TJ TM TR TT UA UG US UZ VN YU ZW Designated States (Regional): AT BE CH DE DK EA ES FI FR GB GH GM GR IE IT KE LS LU MC MW NL OA PT SD SE SZ UG ZW ZA 9801575 A 14 Abstract (Basic): WO 9838192 A Production of a C16,C17-modified epothilon (IA) compris s

subjecting a C3,C7-optionally protected epothilone A or B (IIA) to:
(a) hydrogenation of the 16,17-double bond; or (b) halogen addition at the 16,17-double bond; or (c) epoxidation at the 16,17-double bond and optional reduction of the resulting epoxide to the C16-alcohol. Also

claimed are: (A) th production of a 2,3-unsaturat d epothilone N-oxid (IB) by: (i) N-oxidising a 3,7-protected epothilone A or B (IIB) in a known manner and eliminating th C3-substituent by base tr atment; or (ii) N-oxidising a C7-optionally protected-2,3-unsaturated-epothilone A or B (IIC) in a known manner and optionally O-alkylating the resulting N-oxide in a known manner; (B) the production of an epothilone N-oxide (IC) by N-oxidising (IIA) in a known manner and optionally O-alkylating the resulting N-oxide in a known manner; (C) the production of a C19-(alkyl, aryl, heteroaryl, halo, oxygen or sulphur)-substituted epothilone (ID) by metallating (IIA) at C19 and then reacting with an electrophile to introduce the C19 substituent; and (D) the production of a C27-hetero substituted epothilone (IE) by substituting the C27 methyl group by a heteroatom in a known manner.

USE - Epothilone A and B are known from e.g. DE4138042 and PCT/EP9605080.

Dwg.0/0

Title Terms: PRODUCE; MODIFIED; COMPOUND; HYDROGENATION; HALOGENATED; EPOXIDATION; N; OXIDATION; METALLATED; ELECTROPHILIC; SUBSTITUTE

Derwent Class: B02

International Patent Class (Main): C07D-000/00; C07D-493/04 International Patent Class (Additional): C07D-303-00; C07D-313-00; C07D-493/04

File Segment: CPI

Manual Codes (CPI/A-N): B06-A02 Chemical Fragment Codes (M2):

\*01\* D015 D016 D030 D160 F012 F014 F710 H4 H402 H403 H404 H422 H481 H482 H8 J5 J522 L9 L942 M1 M126 M135 M210 M211 M240 M283 M313 M321 M331 M342 M343 M344 M373 M391 M412 M511 M521 M530 M540 M720 M800 M903 M904 N164 9841-AQO01-K 9841-AQO01-P 40014

Ring Index Numbers: ; 40014

Generic Compound Numbers: 9841-AQO01-K; 9841-AQO01-P

9/19/5

DIALOG(R)File 351:DERWENT WPI (c)1999 Derwent Info Ltd. All rts. reserv.

011997952

WPI Acc No: 98-414862/199836 XRAM Acc No: C98-125277

New beta-keto-alcohol derivatives - useful as intermediates for

epothilone(s)

Patent Assignee: WESSJOHANN L A (WESS-I) Inventor: GABRIEL T; WESSJOHANN L A

Number of Countries: 001 Number of Patents: 001

Patent Family:

Patent No Kind Date Applicat No Kind Date Main IPC Week
DE 19701758 A1 19980723 DE 1001758 A 19970120 C07C-069/66 199836 B

Priority Applications (No Type Date): DE 1001758 A 19970120

Patent Details:

Patent Kind Lan Pg Filing Notes Application Pat nt

DE 19701758 A1 7

Abstract (Basic): DE 19701758 A

WO 98/38/92 and DE 19707505.3

?..li pn an de ab pr

1/1 WPIL - (C) Derwent

PN - WO9838192 Al 19980903 DW1998-41 C07D-493/04 Ger 20p \* AP: 1998WO-EP01060 19980225

DSNW: AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BY CA CH CN CU CZ DE DK EE ES FI GB GE GH GM GW HU ID IL IS JP KE KG KP KR KZ LC LK LR LS LT LU LV MD MG MK MN MW MX NO NZ PL PT RO RU SD SE SG SI SK SL TJ TM TR TT UA UG US

UZ VN YU ZW DSRW: AT BE CH DE DK EA ES FI FR GB GH GM GR IE IT KE LS LU MC MW NL

OA PT SD SE SZ UG ZW

- ZA9801575 A 19981125 DW1999-01 C07D-000/00 14p

AP: 1998ZA-0001575 19980225

- AU9867249 A 19980918 DW1999-08 C07D-493/04

FD: Based on WO9838192

AP: 1998AU-0067249 19980225

AN - 1998-481129 [41]

DC - B02

AB - WO9838192 A

Production of a C16,C17-modified epothilone (IA) comprises subjecting a C3, C7-optionally protected epothilone A or B (IIA) to: (a) hydrogenation of the 16,17-double bond; or (b) halogen addition at the 16,17-double bond; or (c) epoxidation at the 16,17-double bond and optional reduction of the resulting epoxide to the C16-alcohol. Also claimed are: (A) the production of a 2,3-unsaturated epothilone N-oxide (IB) by: (i) N-oxidising a 3,7-protected epothilone A or B (IIB) in a known manner and eliminating the C3-substituent by base treatment; or (ii) N-oxidising a C7-optionally protected-2,3-unsaturated-epothilone A or B (IIC) in a known manner and optionally O-alkylating the resulting N-oxide in a known manner; (B) the production of an epothilone N-oxide (IC) by N-oxidising (IIA) in a known manner and optionally O-alkylating the resulting N-oxide in a known manner; (C) the production of a C19-(alkyl, aryl, heteroaryl, halo, oxygen or sulphur)-substituted epothilone (ID) by metallating ( IIA) at C19 and then reacting with an electrophile to introduce the C19 substituent; and (D) the production of a C27-hetero substituted epothilone (IE) by substituting the C27 methyl group by a heteroatom in a known manner.

- USE - Epothilone A and B are known from e.g. DE4138042 and PCT/EP9605080. (Dwg.0/0)

PR - 1997DE-1007505 19970225

Chemical Fragment Codes (M3):

\*01\* A382 A542 A674 A675 A960 A970 C710 M411 M730 M903 Q110 Q120 Q130 Q140 Q254 Q261 Q421

\*02\* F012 F130 J5 J521 L9 L942 M280 M320 M413 M510 M521 M530 M540 M720 M903 M904 N104 N111 N441 N480 N512 N513 N520 N521 Q110 Q120 Q130 Q140 Q254 Q261 Q262 9849-DZI01-K 9849-DZI01-P 00561

Polymer Indexing (PS):

<01>

\*001\* 018; G0033-R G0022 D01 D02 D51 D53 G0044-R G0033 D12 D10; H0000; H0011-R; P1150

\*002\* 018; P0839-R F41 D01 D63

\*003\* 018; P0635-R F70 D01

\*004\* 018; P0862 P0839 F41 F44 D01 D63

\*005\* 018; P1592-R F77 D01

\*006\* 018; H0317

\*007\* 018; H0124-R

\*008\* 018; ND01; Q9999 Q8037 Q7987; Q9999 Q6973 Q6939

Ring Index Numbers: : 00561: 00561

Generic Compound Numbers: 9849-DZI01-K; 9849-DZI01-P

9/19/4

DIALOG(R)File 351:DERWENT WPI (c)1999 Derwent Info Ltd. All rts. reserv.

012064218

WPI Acc No: 98-481129/199841 XRAM Acc No: C98-145634

Production of modified epothilone compounds - e.g. from epothilone A or B by hydrogenation, halogenation, epoxidation, N-oxidation, metallation and electrophilic substitution

Patent Assignee: GES BIOTECHNOLOGISCHE FORSCHUNG MBH (GBFB )

Inventor: HOEFLE G; SEFKOW M

Number of Countries: 082 Number of Patents: 002

Patent Family:

Patent No Kind Date Applicat No Kind Date Main IPC Week WO 9838192 A1 19980903 WO 98EP1060 A 19980225 C07D-493/04 199841 B ZA 9801575 A 19981125 ZA 981575 A 19980225 C07D-000/00 199901

Priority Applications (No Type Date): DE 1007505 A 19970225

Patent Details:

Patent Kind Lan Pg Filing Notes Application Patent

WO 9838192 A1 G 20

Designated States (National): AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BY CA CH CN CU CZ DE DK EE ES FI GB GE GH GM GW HU ID IL IS JP KE KG KP KR KZ LC LK LR LS LT LU LV MD MG MK MN MW MX NO NZ PL PT RO RU SD SE SG SI SK SL TJ TM TR TT UA UG US UZ VN YU ZW

Designated States (Regional): AT BE CH DE DK EA ES FI FR GB GH GM GR IE IT KE LS LU MC MW NL OA PT SD SE SZ UG ZW

ZA 9801575 A 14

Abstract (Basic): WO 9838192 A

Production of a C16,C17-modified epothilone (IA) comprises subjecting a C3,C7-optionally protected epothilon A or B (IIA) to: (a) hydrogenation of the 16,17-double bond; or (b) halog n addition at the 16,17-double bond; or (c) ep xidation at the 16,17-double bond and optional reduction of the resulting epoxide to the C16-alcohol. Also

claimed are: (A) the production of a 2,3-unsaturat d epothilone N-oxide (IB) by: (i) N-oxidising a 3,7-protected epothilone A or B (IIB) in a known manner and eliminating the C3-substituent by bas treatment; or (ii) N-oxidising a C7-optionally protected-2,3-unsaturat d-epothilone A or B (IIC) in a known manner and optionally O-alkylating the resulting N-oxide in a known manner; (B) the production of an epothilone N-oxide (IC) by N-oxidising (IIA) in a known manner and optionally O-alkylating the resulting N-oxide in a known manner; (C) the production of a C19-(alkyl, aryl, heteroaryl, halo, oxygen or sulphur)-substituted epothilone (ID) by metallating (IIA) at C19 and then reacting with an electrophile to introduce the C19 substituent; and (D) the production of a C27-hetero substituted epothilone (IE) by substituting the C27 methyl group by a heteroatom in a known manner.

USE - Epothilone A and B are known from e.g. DE4138042 and PCT/EP9605080.

Dwg.0/0

Title Terms: PRODUCE; MODIFIED; COMPOUND; HYDROGENATION; HALOGENATED; EPOXIDATION; N; OXIDATION; METALLATED; ELECTROPHILIC; SUBSTITUTE

Derwent Class: B02

International Patent Class (Main): C07D-000/00; C07D-493/04 International Patent Class (Additional): C07D-303-00; C07D-313-00; C07D-493/04

File Segment: CPI

Manual Codes (CPI/A-N): B06-A02 Chemical Fragment Codes (M2):

\*01\* D015 D016 D030 D160 F012 F014 F710 H4 H402 H403 H404 H422 H481 H482 H8 J5 J522 L9 L942 M1 M126 M135 M210 M211 M240 M283 M313 M321 M331 M342 M343 M344 M373 M391 M412 M511 M521 M530 M540 M720 M800 M903 M904 N164 9841-AQO01-K 9841-AQO01-P 40014

Ring Index Numbers: : 40014

Generic Compound Numbers: 9841-AQO01-K; 9841-AQO01-P

9/19/5

DIALOG(R)File 351:DERWENT WPI (c)1999 Derwent Info Ltd. All rts. reserv.

011997952

WPI Acc No: 98-414862/199836 XRAM Acc No: C98-125277

New beta-keto-alcohol derivatives - useful as intermediates for

epothilone(s)

Patent Assignee: WESSJOHANN L A (WESS-I) Inventor: GABRIEL T; WESSJOHANN L A

Number of Countries: 001 Number of Patents: 001

Patent Family:

Patent No Kind Date Applicat No Kind Date Main IPC Week
DE 19701758 A1 19980723 DE 1001758 A 19970120 C07C-069/66 199836 B

Priority Applications (No Type Date): DE 1001758 A 19970120

Patent Details:

Patent Kind Lan Pg Filing Notes Application Patent

DE 19701758 A1 7

Abstract (Basic): DE 19701758 A